

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6162662号  
(P6162662)

(45) 発行日 平成29年7月12日(2017.7.12)

(24) 登録日 平成29年6月23日(2017.6.23)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 47/38	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 K 31/4422	(2006.01)
C 08 B 13/00	(2006.01)
A 61 K	47/38
A 61 K	45/00
A 61 K	31/4422
C 08 B	13/00

請求項の数 6 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2014-162437 (P2014-162437)
(22) 出願日	平成26年8月8日(2014.8.8)
(65) 公開番号	特開2015-57380 (P2015-57380A)
(43) 公開日	平成27年3月26日(2015.3.26)
審査請求日	平成28年7月28日(2016.7.28)
(31) 優先権主張番号	特願2013-167572 (P2013-167572)
(32) 優先日	平成25年8月12日(2013.8.12)
(33) 優先権主張国	日本国(JP)

(73) 特許権者	000002060 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(74) 代理人	100085545 弁理士 松井 光夫
(74) 代理人	100099623 弁理士 奥山 尚一
(74) 代理人	100096769 弁理士 有原 幸一
(74) 代理人	100107319 弁理士 松島 鉄男
(74) 代理人	100114591 弁理士 河村 英文
(74) 代理人	100125380 弁理士 中村 純子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】加熱溶融押出担体用ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、加熱溶融押出用組成物及び加熱溶融押出成型物の製造方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

乾式レーザー回折法による体積平均粒子径( $D_{50}$ )が70~300  $\mu\text{m}$ であり、かつゆるめ嵩密度が0.25~0.40 g/cm<sup>3</sup>である加熱溶融押出担体用ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル。

## 【請求項 2】

前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの圧縮度が、15~40%である請求項1に記載の加熱溶融押出担体用ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル。

## 【請求項 3】

請求項1又は請求項2に記載のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルと薬物を少なくとも含む加熱溶融押出用組成物。

## 【請求項 4】

前記薬物が、水難溶性薬物である請求項3に記載の加熱溶融押出用組成物。

## 【請求項 5】

乾式レーザー回折法による体積平均粒子径( $D_{50}$ )が70~300  $\mu\text{m}$ であり、かつゆるめ嵩密度が0.25~0.40 g/cm<sup>3</sup>であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルと薬物を少なくとも含む加熱溶融押出組成物を、前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの溶融温度以上、又は前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及び前記薬物を共に溶融することになる温度以上の加熱溶融温度で加熱溶融し、押出しする工程を少なくとも含む加熱溶融押出成型物の製造方法。

10

20

## 【請求項 6】

前記加熱溶融温度が、50～250である請求項5に記載の加熱溶融押出成型物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びこれを含む加熱溶融押出用組成物並びに加熱溶融押出成型物の製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

薬物と高分子の混合物を加熱下で溶融押出する製剤手法が、最近注目されている。

例えば、水難溶性薬物と高分子を加熱溶融押出法（ホットマルトエクストルージョン）により固化させた固体分散体は、薬物が非晶質（アモルファス）の状態で高分子担体中に分子分散し、薬物の溶解性が見かけ上顕著に上昇して生物学的利用能が改善される。また、加熱溶融押出法は溶媒の使用を回避することができるため、水に不安定な薬物に対して適用でき、溶剤回収不要による安全性及び環境への配慮の軽減や溶剤回収工程にかかるエネルギーの節約、作業員への安全面での改善といった利点が挙げられる。更に、従来のバッチ生産システムとは異なり、連続的な製造が可能で、時間あたりの生産性、消費エネルギーの面からも着目されている。

## 【0003】

10

これら加熱溶融押出法に使用される高分子の一例として、セルロース骨格にメトキシ基（-OCH<sub>3</sub>）とヒドロキシプロポキシ基（-OCH<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH）の2つの置換基を導入してエーテル構造とするほか、アセチル基（-COCH<sub>3</sub>）とスクシニル基（-COCH<sub>2</sub>H<sub>4</sub>COOH）の2つの置換基を導入してエステル構造として、計4種類の置換基を導入した高分子であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（以下、「HPMCA'S」ともいう。）がある。

## 【0004】

20

ここで、HPMCA'Sを含む加熱溶融押出法による固体分散体としては、例えば、HPMCA'S（市販品のAS-LF、モル置換度0.16～0.35、平均粒子径5μm）を含む加熱溶融押出法による固体分散体において、水を添加することによりHPMCA'S又は水難溶性薬物のガラス転移温度や軟化温度を下げる方法が提案されている（特許文献1）。

また、水難溶性薬物のポサコナゾールと粒径0.2～1μmのヒドロキシプロピルメチル-セルロース誘導体ポリマーを加熱溶融押出により製剤化するに当たって、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース誘導体ポリマーとしてHPMCA'S（市販品のAS-MF及びAS-MG、モル置換度0.15～0.34、平均粒子径AS-MF：5μm、AS-MG：1mm）を用いる方法が提案されている（特許文献2）。

更に、硬化ヒマシ油等の溶融性物質をバインダーとし、医薬化合物を含有する芯物質の周囲に平均粒子径1～500μmの腸溶性物質の被膜を被覆した腸溶性製剤が提案されている（特許文献3）。

30

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0005】

【特許文献1】国際公開2003/077827号公報

【特許文献2】特表2011-516612号公報

【特許文献3】特開平4-290817号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

しかし、特許文献1及び2に記載の平均粒子径が10μm以下の市販品のHPMCA'S

40

50

は、粒子径が小さく凝集性が高いため、粉体の流動性が低い。そのため、加熱溶融押出機により加熱溶融押出成型物を製造する場合、薬物と上述のH P M C A Sの混合粉体がフィーダーのホッパー内でブリッジを形成し易く、定量供給及び連続運転ができなかった。その結果、薬物含量均一性の低下や薬物に対するH P M C A S質量比が低下をもたらした。従来、このように平均粒径が小さいH P M C A Sを用いざるを得なかったのは、H P M C A Sの主な用途が腸溶性コーティング剤であり、分散性腸溶性コーティング剤によって均一な被膜を得るためには、より微粉状のものが望まれていたからである。なお、溶剤コーティング用の平均粒子径が0.5~1.0mmの市販品のH P M C A Sは粉体の流動性に優れるが、加熱溶融押出機により固体分散体を製造する場合、薬物との混合性が悪く、得られた固体分散体中の薬物含量の均一性が低くなる問題があった。従来、溶剤コーティング用に平均粒径が大きいH P M C A Sを用いざるを得なかったのは、溶液調製時に粉立ちが少なく、取り扱いし易い粉体が望まれていたからである。

また、特許文献3は医薬化合物を含有する芯物質の周囲に外から被覆する目的で使用されるH P M C A Sを含む乾式コーティングに関するものであり、薬物が非晶質の状態で腸溶性物質中に分子分散しているわけではない。

本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、所定範囲の平均粒子径を有するH P M C A Sを含む加熱溶融押出用組成物を用いることにより、薬物との混合均一性に優れた加熱溶融押出成型物及び加熱溶融押出における粉体供給をスムーズに行うことができる加熱溶融押出成型物の製造方法を提供する。

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0007】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、H P M C A Sの平均粒子径を特定範囲にすることにより、ホッパーからのH P M C A Sの供給をスムーズに行うことができ、薬物との混合均一性に優れた加熱溶融押出成型物を製造することができることを見出し、本発明を完成させた。

従って、本発明の一つの形態において、乾式レーザー回折法による体積平均粒子径( $D_{50}$ )が70~300μmであり、かつゆるめ嵩密度が0.25~0.40g/cm<sup>3</sup>である加熱溶融押出担体用ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルが提供される。本発明の他の形態において、このヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルと薬物を少なくとも含む加熱溶融押出用組成物が提供される。また、本発明の別の形態において、乾式レーザー回折法による体積平均粒子径( $D_{50}$ )が70~300μmであり、かつゆるめ嵩密度が0.25~0.40g/cm<sup>3</sup>であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルと薬物を少なくとも含む加熱溶融押出組成物を、前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの溶融温度以上、又は前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及び前記薬物を共に溶融することになる温度以上の加熱溶融温度で加熱溶融し、押出する工程を少なくとも含む加熱溶融押出成型物の製造方法が提供される。

#### 【発明の効果】

##### 【0008】

本発明によれば、従来よりも加熱溶融押出における粉体供給をスムーズに行うことができ、更に薬物との混合性が向上するため、薬物含量が均一な加熱溶融押出成型物を連続で生産可能となる。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0009】

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

H P M C A Sは、乾式レーザー回折法による体積平均粒子径( $D_{50}$ )が70~300μm、好ましくは100~280μm、更に好ましくは100~200μmである。H P M C A Sの体積平均粒子径が70μm未満だと粉体の流動性が低く、フィーダーのホッパー内でブリッジを形成し、連続運転ができない。また、薬物との混合性が低下し、薬物含量均一性が低下し、固形製剤中に必要量の薬物を確保できなかったり、薬物に対するH P M C A S質量比が低下することにより、薬物が非晶化せず、薬物の溶解性改善効果が低下

10

20

30

40

50

する。一方、H P M C A S の体積平均粒子径が 3 0 0  $\mu\text{m}$  を超えると、平均粒子径が通常 1 ~ 5 0  $\mu\text{m}$  である薬物との平均粒子径の差が大きすぎるため、ホッパーでの偏析が発生し、薬物含有量がばらつき、その結果、薬物含量均一性が低下し、固体製剤中に必要量の薬物を確保できなくなる。更に、加熱溶融時に H P M C A S の粒子径が大きすぎると、H P M C A S の溶融が不十分となり、薬物の溶解性改善効果が低下する。

「乾式レーザー回折法」は、例えば、英國マルバーン社製のマスター サイザーやドイツ Sympatec 社の H E L O S 装置を用いた方法のように、圧縮空気で粉体サンプルを噴出させたものにレーザー光を照射し、その回折強度により体積平均粒子径を測定する方法をいう。体積平均粒子径は、例えば「改訂増補粉体物性図説」粉体工学会・日本粉体工業技術協会編、日経技術図書、1985年、第88頁に記載されているように、式  $\{ (n D^3) / n \}^{1/3}$  を用いて計算される。式中、D は粒子の直径、n はその直径の粒子数、n は全粒子数を表す。D<sub>50</sub> は粒度分布の累積 50% の粒子径を意味する。

#### 【0010】

H P M C A S のゆるめ嵩密度は、0.25 ~ 0.40 g / m<sup>3</sup>、好ましくは 0.30 ~ 0.40 g / m<sup>3</sup>、更に好ましくは 0.33 ~ 0.38 g / m<sup>3</sup> である。ゆるめ嵩密度が 0.25 g / m<sup>3</sup> 未満だと、H P M C A S が軽すぎてフィーダーのホッパー内でブリッジを形成し、連続運転ができない。また、薬物との混合性が低下し、薬物含量均一性が低下し、固体製剤中に必要量の薬物を確保できなかったり、薬物に対する H P M C A S 質量比が低下することにより、薬物が非晶化せず、薬物の溶解性改善効果が低下する。ゆるめ嵩密度が 0.40 g / m<sup>3</sup> を超えると、重質過ぎて、ホッパーでの偏析が発生し、薬物含有量がばらつく。また、加熱溶融時に H P M C A S のゆるめ嵩密度が高すぎるため、H P M C A S の溶融に時間がかかる結果、H P M C A S の溶融が不十分となり、薬物の溶解性改善効果が低下する。

「ゆるめ嵩密度」は、疎充填の状態の嵩密度をいい、直径 5.03 cm、高さ 5.03 cm (容積 100 m<sup>3</sup>) の円筒容器 (材質: ステンレス) へ試料を J I S の 22 メッシュ (目開き 710  $\mu\text{m}$ ) の篩を通して、上方 (23 cm) から均一に供給し、上面をすり切って秤量することによって測定される。

#### 【0011】

H P M C A S の圧縮度は、流動性の観点から好ましくは 15 ~ 40%、より好ましくは 20 ~ 35% である。

「圧縮度」とは、嵩減りの度合いを示す値であり、以下の式で求められる。

$$\text{圧縮度} (\%) = \{ (\text{固め嵩密度} - \text{ゆるめ嵩密度}) / \text{固め嵩密度} \} \times 100$$

ここで、「固め嵩密度」とは、これにタッピングを加えて密充填にした場合の嵩密度である。タッピングとは、試料を充填した容器を一定の高さから繰り返し落させて底部に軽い衝撃を与え、試料を密充填にする操作である。実際には、「ゆるめ嵩密度」を測定する際上面をすり切って秤量した後、さらにこの容器の上にキャップをはめ、この上縁まで粉体を加えてタップ高さ 1.8 cm のタッピングを 180 回行う。終了後、キャップを外して容器の上面で粉体をすり切って秤量し、この状態の嵩密度を固め嵩密度とする。これらの操作は、ホソカワミクロン社製パウダーテスター (P T - S) を使用することにより測定できる。

#### 【0012】

H P M C A S の安息角は、流動性の観点から好ましくは 30 ~ 45°、より好ましくは 30 ~ 40° である。パウダーテスター P T - S 型 (ホソカワミクロン社製) を用いて直径 80 mm の金属製円盤状の台の上に 75 mm の高さより一定の角度になるまで試料を流下させ、堆積している粉体と台との角度を測定することにより算出できる。この角度が小さいほど流動性に優れる粉体と言える。

#### 【0013】

H P M C A S における置換基であるメトキシ基のモル置換度は、特に限定されないが、好ましくは 0.70 ~ 2.90、より好ましくは 1.00 ~ 2.40、更に好ましくは 1.4 ~ 1.9 である。

10

20

30

40

50

H P M C A S における置換基であるヒドロキシプロポキシ基のモル置換度は、特に限定されないが、好ましくは 0.20 ~ 1.50 より好ましくは 0.2 ~ 1.0、更に好ましくは 0.40 ~ 0.90 である。

H P M C A S におけるアセチル基のモル置換度は、特に限定されないが、好ましくは 0.10 ~ 2.50、より好ましくは 0.10 ~ 1.00、更に好ましくは 0.40 ~ 0.95 である。

H P M C A S におけるスクシニル基のモル置換度は、特に限定されないが、好ましくは 0.10 ~ 2.50、より好ましくは 0.10 ~ 1.00、更に好ましくは 0.10 ~ 0.60 である。

ヒドロキシプロポキシ基をはじめとする H P M C A S の置換基含量は、第 16 改正日本薬局方第一追補の医薬品各条「ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル」に記載されている方法により測定できる。 10

#### 【0014】

20 における、H P M C A S を 2 質量 % 含む希 (0.1 mol / L) 水酸化ナトリウム水溶液の粘度は、好ましくは 1.1 ~ 2.0 mPa · s、より好ましくは 1.5 ~ 3.6 mPa · s である。粘度が 1.1 mPa · s 未満の場合、加熱溶融押出時に溶融粘度が低すぎてせん断力がかからず、ピストン又はスクリューの空転や吐出口からの押出しが困難になる場合がある。一方、粘度が 2.0 mPa · s を超える場合は、加熱溶融押出用組成物の粘度が高くなり過ぎ、ピストン又はスクリューにかかるトルクが過大となり、ピストン又はスクリューが回らない又は機械が安全上停止する場合がある。粘度の測定方法は、第 16 改正日本薬局方の H P M C A S の一般試験法に記載の方法により測定することができる。 20

#### 【0015】

H P M C A S は、例えば、特開昭 54-61282 号公報に記載の方法を用いて製造できる。原料となるヒプロメロース、別名ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、「H P M C」ともいう。）を氷酢酸に溶解し、エステル化剤として無水酢酸と無水コハク酸、反応触媒として酢酸ナトリウムを添加して加熱反応させる。反応終了後、反応液に多量の水を添加して H P M C A S を析出させる。その析出物を水洗後、乾燥することにより、体積平均粒子径が 0.5 ~ 2.0 mm 程度の顆粒状の乾燥物が得られる。

この乾燥物を粉碎機にて粉碎し、H P M C A S を得ることができる。H P M C A S は軟化温度が低いため、該粉碎には機器の構造上、品温が高くなりにくいジェットミル、ナイフミル、ピンミル等の衝撃粉碎機が好ましい。 30

#### 【0016】

薬物は、経口投与可能な薬物であれば特に限定されるものではない。かかる薬物としては、例えば、中枢神経系薬物、循環器系薬物、呼吸器系薬物、消化器系薬物、抗生物質、鎮咳・去痰剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛消炎剤、利尿剤、自律神経作用薬、抗マラリア剤、止渴剤、向精神剤、ビタミン類及びその誘導体等が挙げられる。

#### 【0017】

中枢神経系薬物としては、例えば、ジアゼパム、イデベノン、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド、ケトプロフェン及びクロルジアゼポキシド等が挙げられる。 40

循環器系薬物としては、例えば、モルシドミン、ビンポセチン、プロプラノロール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリアムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロノラクトン、メトプロロール、ビンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビト、塩酸デラブリル、塩酸メクロフェノキサート、塩酸ジルチアゼム、塩酸エチレフリン、ジギトキシン、塩酸プロプラノロール及び塩酸アルプレノロール等が挙げられる。

#### 【0018】

呼吸器系薬物としては、例えば、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、プロソイドエフェドリン、サルブタモール及びグアイフェネシン等が挙げられる。 50

消化器系薬物としては、例えば、2-[〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル]ベンゾイミダゾール及び5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンゾイミダゾール等の抗潰瘍作用を有するベンゾイミダゾール系薬物、シメチジン、ラニチジン、塩酸ピレンゼピン、パンクレアチン、ビサコジル並びに5-アミノサリチル酸等が挙げられる。

#### 【0019】

抗生素としては、例えば、塩酸タランピシリン、塩酸バカンピシリン、セファクロル及びエリスロマイシン等が挙げられる。

鎮咳・去痰剤としては、例えば、塩酸ノスカピン、クエン酸カルベタベンタン、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸イソアミニル及びリン酸ジメモルファン等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン及び塩酸プロメタジン等が挙げられる。

解熱鎮痛消炎剤としては、例えば、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、スルピリン、アスピリン及びケトプロフェン等が挙げられる。

#### 【0020】

利尿剤としては、例えば、カフェイン等が挙げられる。

自律神経作用薬としては、例えば、リン酸ジヒドロコデイン及びd1-塩酸メチルエフェドリン、硫酸アトロピン、塩化アセチルコリン、ネオスチグミン等が挙げられる。

抗マラリア剤としては、例えば、塩酸キニーネ等が挙げられる。

止渴剤としては、例えば、塩酸口ペラミド等が挙げられる。

向精神剤としては、例えば、クロルプロマジン等が挙げられる。

ビタミン類及びその誘導体としては、例えば、ビタミンA、ビタミンB1、フルスルチアミン、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、パントテン酸カルシウム及びトラネキサム酸等が挙げられる。

#### 【0021】

特に、本発明のH P M C A Sを水難溶性の薬物の固体分散体の担体として用いることにより、水難溶性薬物の溶解性を改善することができる。ここで、水難溶性薬物は、水に、第16改正日本薬局方に記載された「溶けにくい」、「極めて溶けにくい」、「ほとんど溶けない」とされる薬物をいう。「溶けにくい」とは、固形の医薬品1g又は1mLをビーカーにとり、水を投入し20±5で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、100mL以上1000mL未満で30分以内に溶ける度合いをいう。「極めて溶けにくい」とは、同様に1000mL以上10000mL未満で30分以内に溶ける度合いをいう。「ほとんど溶けない」とは、同様に30分以内に10000mL以上要するものをいう。

また、上記の医薬品試験において、水難溶性薬物が解けるということは、薬物が水に溶ける又は混和することを示し、纖維等を認めないか又は認めてても極めてわずかであることをいう。

#### 【0022】

水難溶性薬物の具体例としては、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、メトコナゾール等のアゾール系化合物、ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、フェロジピン、エフォニジピン等のジヒドロピリジン系化合物、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等のプロピオニ酸系化合物、インドメタシン、アセメタシン等のインドール酢酸系化合物のほかに、グリセオフルビン、フェニトイイン、カルバマゼピン、ジピリダモール等が挙げられる。

#### 【0023】

H P M C A Sと薬物の質量比率は、特に限定されないが、非晶化状態の保存安定性の観点から、好ましくは1:0.01から1:100、より好ましくは1:0.1から1:10、更に好ましくは1:0.2から1:5である。

#### 【0024】

10

20

30

40

50

更に、本発明の組成物は、加熱溶融押出の際の成形性の改善等のために、可塑剤、界面活性剤等の添加剤を含有してもよい。

可塑剤としては、例えば、アセトン、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の好ましくは炭素数10～20の高級アルコール、マンニトール、ソルビトール、グリセリン等の好ましくは2～6価の多価アルコール、ビーズワックス、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール又はプロピレングリコール等のアルキレングリコール、トリアセチン、ジブチルセバセート、グリセリンモノステアレート、モノグリセリンアセテート等の可塑剤が挙げられる。

界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、ジグリセリド、ポロクサマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(ツイン20、60、80)、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、レシチン、タウロコール酸ナトリウム等の天然界面活性剤等が挙げられる。

配合量は、保存安定性の観点から、可塑剤はHPMCA Sに対して30質量%以下、界面活性剤は10質量%以下が好ましい。

#### 【0025】

加熱溶融押出成型物は、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑択剤、凝集防止剤等、通常この分野で常用され得る種々の添加剤を配合して、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、フィルム製剤等の経口固形製剤として用いることができる。

賦形剤としては、例えば、白糖、乳糖、マンニトール、グルコース等の糖類、でんぶん、結晶セルロース等が挙げられる。配合量は、固形製剤に対して5～80質量%である。

結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール類、アラビアゴム、ゼラチン、でんぶん等が挙げられる。配合量は、固形製剤に対して0.5～5質量%である。

崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース又はその塩、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース及び結晶セルロース・カルメロースナトリウム等が挙げられる。配合量は、固形製剤に対して1～10質量%である。

滑択剤、凝集防止剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイダルシリカ、ステアリン酸、ワックス類、硬化油、ポリエチレングリコール類、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。配合量は、それぞれ固形製剤に対して0.1～5質量%である。

#### 【0026】

得られた経口固形製剤は、メチルセルロース、ヒプロメロース等の水溶性コーティング剤によりフィルムコーティングや、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルやヒプロメロースフタル酸エステル、メタクリル酸アクリル酸エステルコポリマー等の腸溶性コーティング剤によりコーティングされてもよい。

#### 【0027】

次に、加熱溶融押出成型物の製造方法について説明する。

まず、体積平均粒子径( $D_{50}$ )が70～300  $\mu\text{m}$ であって、かつゆるめ嵩密度が0.25～0.40 g/cm<sup>3</sup>であるHPMCA Sと薬物に、必要に応じてその他の成分を加えて混合して、加熱溶融押出用組成物を調製する。調製された加熱溶融押出用組成物を加熱溶融押出機のホッパーから投入し、円形や四角形等の形状の他、柱状やフィルム状の形状等、所望の形状に押出して、成型体を得ることができる。

#### 【0028】

加熱溶融押出機は、HPMCA Sと薬物等を系内で加熱をしながら、ピストン又はスクリューで剪断力を加えて溶融して練合後、ダイから押し出す構造の押出機であれば特に制限はないが、より均一な押出成型物を得るためにには、二軸型の押出機の方が好ましい。具体的には、東洋精機社製のキャピログラフ(一軸ピストン型押出装置)やライストリッツ

10

20

30

40

50

(Leistritz)社製のNano-16(二軸スクリュー型押出装置)、サーモフィッシャーサイエンティフィック(Thermofisher Scientific)社製のMiniLab(二軸スクリュー型押出装置)及びPharmaLab(二軸スクリュー型押出装置)が挙げられる。

【0029】

加熱溶融温度は、特に限定されないが、好ましくは、加熱溶融押出用組成物が溶融して押出が無理なくでき、熱により薬物や高分子の分解をできるだけ避けることができる温度である。即ち、固体分散体を製造しない場合にはHPMCA Sの溶融温度以上の温度が、固体分散体を製造する場合にはHPMCA S及び薬物の両者が溶融することになる温度以上の温度が好ましい。なお、薬物の添加によりHPMCA Sの融点が低下する場合にも、同様に共に溶融することになる温度が好ましい。具体的な加熱溶融温度は、好ましくは50~250、より好ましくは60~200、更に好ましくは90~190である。50よりも低いと溶融が不完全となり押出が困難となる場合があり、250を超えるとHPMCA Sや薬物の分解により分子量の低下及び置換基の加水分解による失活の可能性がある。

【0030】

加熱溶融押出条件は、加熱溶融押出時における粘度が好ましくは1~100000Pa·sである加熱溶融押出用組成物を押し出すことができれば特に制限されないが、一軸ピストン型押出装置の場合は、押出速度が好ましくは1~1000mm/分、より好ましくは10~500mm/分であり、二軸スクリュー型押出装置の場合は、スクリュー回転数が好ましくは1~1000rpm、より好ましくは1~500rpmである。押出速度が1mm/分未満の場合又はスクリュー回転数が1rpm未満の場合、系内での滞留時間が長くなり、熱分解する場合がある一方、押出速度が1000mm/分を超える場合又はスクリュー回転数が1000rpmを超える場合、混練り部分での加熱溶融過程が不十分となり、加熱溶融押出成型物中の薬物とポリマーの溶融状態が不均一となる場合がある。

【0031】

押出後の加熱溶融押出成型物は、ダイ吐出口以降から室温(1~30)による自然冷却又は冷送風により冷却されるが、薬物の熱分解を最少にするため及び非晶化薬物の場合は再結晶化を抑制するために、好ましくは50以下、より好ましくは室温以下(30以下)に冷却することが望ましい。

【0032】

冷却後の加熱溶融押出成型物は、必要に応じて切断機によって0.1~5mmのペレット化するか、更に粉碎して粒状及び粉状になるまで粒度調整を行ってもよい。粉碎には機器の構造上、品温が高くなりにくいジェットミル、ナイフミル、ピンミル等の衝撃粉碎機が好ましい。なお、切断機および粉碎機内が高温化してしまう場合は、HPMCA Sが熱により軟化し粒同士が固着してしまうため、冷送風下で粉碎することが好ましい。

【実施例】

【0033】

以下に、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

<HPMCA S-7の調製>

50Lニーダーに冰酢酸12kg秤込み、メトキシ基のモル置換度1.91、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度0.24のヒプロメロース(HPMC)6kgを加えて溶解した。更に、無水酢酸3.5kg及び無水コハク酸1.2kg、酢酸ナトリウム2.9kgを加えて、85で5時間反応を行った。これに精製水6.7kgを加えて攪拌した後、この溶液に精製水を添加してHPMCA Sを粒状に沈殿させ、濾過により粗HPMCA Sを採取した。この粗HPMCA Sを精製水にて洗浄し、乾燥後、10メッシュ(目開き:1700μm)の篩にて篩過し、最終水分1.2質量%のHPMCA S-7を得た。

得られたHPMCA S-7の各置換基含有量を第16改正日本薬局方第一追補記載の方法により測定したところ、メトキシ基22.9質量%(モル置換度:1.87)、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロポキシ基 7.0 質量% (モル置換度: 0.24)、アセチル基 7.9 質量% (モル置換度: 0.47)、スクシニル基 12.7 質量% (モル置換度: 0.32) であった。

また、得られた HPMCAS-7 の体積平均粒子径は 500  $\mu\text{m}$ 、ゆるめ嵩密度 0.420 であった。

< HPMCAS-1 の調製 >

HPMCAS-7 をホソカワミクロン社製のピンミル 100 UPZ を用いて、供給速度: 20 kg/hr、ディスク回転数: 1500 rpm で粉碎を行い、表 1 に示す粉体物性を有する HPMCAS-1 を得た。

< HPMCAS-2 の調製 >

HPMCAS-7 を日本ニューマチック工業社のジェットミル CPY-2 を用いて、供給速度: 20 kg/hr、粉碎圧力: 0.4 MPa で粉碎を行い、表 1 に示す粉体物性を有する HPMCAS-2 を得た。

< HPMCAS-3 の調製 >

HPMCAS-7 をホソカワミクロン社製のピンミル 100 UPZ を用いて、供給速度: 20 kg/hr、ディスク回転数: 1000 rpm で粉碎を行い、表 1 に示す粉体物性を有する HPMCAS-3 を得た。

< HPMCAS-4 の調製 >

HPMCAS-7 をホソカワミクロン社製のピンミル 100 UPZ を用いて、供給速度: 20 kg/hr、ディスク回転数: 500 rpm で粉碎を行い、表 1 に示す粉体物性を有する HPMCAS-4 を得た。

< HPMCAS-6 の調製 >

HPMCAS-7 を日本ニューマチック社のジェットミル CPY-2 を用いて、供給速度: 10 kg/hr、粉碎圧力: 0.5 MPa で粉碎を行い、表 1 に示す粉体物性を有する HPMCAS-6 を得た。

< HPMCAS-5 >

HPMCAS-5 として、市販の微粉品である AS-MF 信越化学工業製 HPMCAS 信越AQOAT AS-MF (信越化学工業社製) 体積平均粒子径約 5  $\mu\text{m}$  を用いた。

【0034】

< HPMCAS-1 ~ 7 の流動性評価 >

得られた各 HPMCAS について、ホソカワミクロン社製パウダーテスター PT-S 型を用いて、ゆるめ嵩密度、固め嵩密度、圧縮度及び安息角を測定した結果を表 1 に示す。流動性の指標となる圧縮度、安息角において、HPMCAS-1 ~ 4 は、HPMCAS-5 ~ 6 と比べて低い値を示し、流動性が優れていた。

【0035】

【表 1】

試料名	体積平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	ゆるめ嵩密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	圧縮度	安息角 ( $^\circ$ )
HPMCAS-1	76	0.326	28.2	38.7
HPMCAS-2	105	0.384	20.2	36.4
HPMCAS-3	163	0.336	20.6	36.2
HPMCAS-4	271	0.394	22.9	35.1
HPMCAS-5	5	0.230	47.0	55.0
HPMCAS-6	21	0.278	39.8	42.5
HPMCAS-7	500	0.420	10.0	35.0

【0036】

< HPMCAS-1 ~ 7 の供給速度の評価 >

10

20

30

40

50

H P M C A S - 1 ~ 7 の各 H P M C A S 3 0 0 g を一軸スクリュー型粉体供給装置(スクリュー直径: 5 5 mm、スクリュー回転数: 1 0 r p m)の粉体供給フィード口に投入し、排出口からの粉体供給速度(g / 分)を 2 0 秒毎に 6 回測定した。この操作を 3 回行い、合計 1 8 回の平均供給速度と標準偏差から供給速度のばらつきの指標となる変動係数 C v (C v = (標準偏差 / 平均) × 1 0 0) を求めた。その結果を表 2 に示す。

H P M C A S - 1 ~ 4 は、H P M C A S - 5 ~ 7 と比較して C v 値が低く、流動性に優れるものであり、加熱溶融押出時の粉体の定量供給性に優れるものであった。

【 0 0 3 7 】

【表 2】

10

試料名	H P M C A S の供給速度の変動係数 C v (%)
H P M C A S - 1	4. 2
H P M C A S - 2	3. 8
H P M C A S - 3	4. 3
H P M C A S - 4	4. 1
H P M C A S - 5	12. 0
H P M C A S - 6	8. 0
H P M C A S - 7	6. 5

20

【 0 0 3 8 】

< H P M C A S - 1 ~ 7 の混合均一性の評価 >

モデル薬物としてビタミン C 粉末(平均粒子径 2 5  $\mu$  m) 3 0 g と H P M C A S - 1 ~ 7 の各 H P M C A S 9 0 g をポリエチレン袋に投入し、1 0 回手振りで振とう後、粉体供給フィーダー(久万エンジニアリング社アキュレート)に入れて、スクリュー回転数 8 0 r p m で排出を行い、排出される H P M C A S を継時的に約 4 g ずつ 9 回にわたりサンプリングした。各フラクション毎に 0.4 g を精秤し、精製水を用いてビタミン C を抽出し、メンブランフィルターでろ過後、希釈して U V 分光光度計(波長 = 2 5 7 n m、光路長 1 0 mm) の吸光度測定により定量した。各フラクションのビタミン C 含量から、変動係数 C v (C v = 標準偏差 / 平均 × 1 0 0) を求めた。結果を表 3 に示す。変動係数は、H P M C A S - 1 ~ 4 が H P M C A S - 5 ~ 7 よりも低く、加熱溶融押出時の混合性に優れていることが分る。

30

【 0 0 3 9 】

【表 3】

試料名	ビタミン C 含量の変動係数 C v (%)
H P M C A S - 1	5. 2
H P M C A S - 2	3. 8
H P M C A S - 3	4. 3
H P M C A S - 4	4. 1
H P M C A S - 5	7. 0
H P M C A S - 6	12. 0
H P M C A S - 7	10. 6

40

【 0 0 4 0 】

実施例 1 ~ 4 、比較例 1 ~ 2

50

## &lt; 固体分散体の調製 &gt;

H P M C A S - 1 ( 実施例 1 ) 、 H P M C A S - 2 ( 実施例 2 ) 、 H P M C A S - 3 ( 実施例 3 ) 、 H P M C A S - 4 ( 実施例 4 ) 、 H P M C A S - 7 ( 比較例 1 ) の各 H P M C A S と、水難溶性薬物であるニフェジピンを乳鉢により混合 ( H P M C A S : ニフェジピン = 1 : 0 . 5 質量比 ) して、加熱溶融押出用組成物を調製し、加熱溶融押出試験装置 ( 一軸ピストン型溶融押出装置、東洋精機社製キャピログラフ ) にてダイの直径 1 m m 、高さ 1 0 m m 、押出速度 5 0 m m / 分の条件により、 1 6 0 ° での加熱溶融押出を行った。

得られた加熱溶融押出成型物を粉碎機 ( 大阪ケミカル社製ワンダーブレンダー W B - 1 型 ) を用いて 2 0 0 0 0 r p m で粉碎し、 3 0 メッシュの篩で篩過して得られた粉末について第 1 6 改正日本薬局方に記載の溶出試験を行った。

本粉末 2 7 0 m g ( ニフェジピン 9 0 m g 相当量 ) の 1 0 分後に溶出されるニフェジピンの溶出率 ( 質量 % ) を第 1 6 改正日本薬局方崩壊試験用の第 2 液 ( p H 6 . 8 ) 9 0 0 m l 及び日本薬局方溶出試験機 ( 富山産業社製 N T R - 6 1 0 0 A 型 ) を用いてパドル回転数は 1 0 0 r p m にて測定した。ニフェジピンの定量は U V ( 3 2 5 n m 、光路長 1 0 m m ) の吸光度を求め、予め既知の濃度で作成した吸光度換算直線から求めた。その結果を表 4 に示す。また、比較例 2 としてニフェジピン原末についても同様の試験を実施した。なお、 1 0 分後の溶出率を測定したのは、通常 1 0 分後に最大溶出率が観察されるためである。

【 0 0 4 1 】

【 表 4 】

10

20

30

	試料名	10分後のニフェジピンの溶出率 (質量%)
実施例 1	H P M C A S - 1	76.7
実施例 2	H P M C A S - 2	72.2
実施例 3	H P M C A S - 3	70.0
実施例 4	H P M C A S - 4	68.9
比較例 1	H P M C A S - 7	48.0
比較例 2	ニフェジピン原末	13.3

【 0 0 4 2 】

実施例 1 ~ 4 は、比較例 2 のニフェジピン原末と比較してニフェジピンの溶出率が著しく向上した。また、比較例 1 は実施例 1 ~ 4 と比較して、溶出改善効果が低かった。これは粒子径が大きく、ゆるめ嵩密度が高いため、加熱溶融押出時の溶解性が不十分で固体分散体の形成が不十分であったものと考えられる。

また、実施例 1 ~ 4 について粉末 X 線回折を測定したところ、ニフェジピン特有の結晶ピークが認められず、加熱溶融押出による組成物はニフェジピンが非晶質状態で H P M C A S 中に分散している固体分散体を形成していることがわかった。

40

---

フロントページの続き

(74)代理人 100142996  
弁理士 森本 聰二  
(74)代理人 100154298  
弁理士 角田 恭子  
(74)代理人 100166268  
弁理士 田中 祐  
(74)代理人 100170379  
弁理士 徳本 浩一  
(74)代理人 100161001  
弁理士 渡辺 篤司  
(72)発明者 丸山 直亮  
新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内  
(72)発明者 藤品 彰吾  
新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内  
(72)発明者 草木 史枝  
新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内  
(72)発明者 尾原 栄  
新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内  
(72)発明者 菊池 一輝  
新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2011-516612 (JP, A)  
特表2012-522791 (JP, A)  
特開2010-254756 (JP, A)  
特開2001-199902 (JP, A)  
特開2013-047258 (JP, A)  
薬剤学, 2013年 7月 1日, Vol.73, No.4, pp.214-222  
J. Drug Del. Sci. Tech., 2004年, Vol.14, No.3, pp.193-198  
International Journal of Pharmaceutics, 2008年, Vol.355, pp.141-149

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61K 47/00 - 47/69  
A 61K 9/00 - 9/72  
A 61K 31/4422  
A 61K 45/00  
C 08B 13/00  
C Aplus / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I )  
S c i e n c e D i r e c t